Aus der Universitäts-Kinderklinik zu Göttingen
Direktor: Professor Dr. H. Beumer

Über den Hirncalciumgehalt bei Säuglingen

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität
zu Göttingen

vorgelegt am 9. Oktober 1940

von

Gerhard Frey
Thale a. Harz

GÖTTINGEN 1941
BUCHDRUCKEREI FERDINAND PIEPER / WEENDE-GÖTTINGEN

Dekan: Prof. Dr. Stich
Berichterstatter: Prof. Dr. Beumer

Tag der mündlichen Prüfung: 22. Oktober 1940

In jüngster Zeit ist die Frage nach dem Calciumgehalt des Zentralnervensystems bei der Rachitis und Tetanie zum Gegenstand tierexperimenteller Arbeiten gemacht worden. Eine der ersten dieser Untersuchungen von A. F. Heß und Mitarbeitern sollte die Feststellung ergeben haben, daß bei rachitischen Ratten ein enormer Schwund des Hirncalciums auftritt. Während bei normalen Ratten im Durchschnitt 182 mg % Calcium für das Trockenhirn gefunden wurden, lagen die Zahlen für rachitische Ratten bei 36,9—76,7 mg %.

Auffallend war an den Heß'schen Ergebnissen noch die Tatsache, daß auch bei gesunden Ratten stark schwankende Werte im Hirncalciumgehalt nachgewiesen wurden. So liegen die von ihm für gesunde Ratten angegebenen Zahlen mit ihrer untersten und obersten Grenze bei 100,5 und 264 mg %.

Diese erstaunlichen Resultate veranlaßten Beumer zu einer Nachprüfung. Beumer konnte die Unterschiede im Hirnkalkgehalt normaler und rachitischer Ratten wohl bestätigen, doch bewegen sich die von ihm ermittelten Unterschiede in weit geringeren Grenzen. So fand er bei Berechnung für das Feuchthirn im Durchschnitt 3,53 mg % bei gesunden und 2,08 mg % Calcium bei rachitischen Ratten.

Außerdem kann man nach den mir bekannten Beumer'schen Analysenergebnissen die von Heß mitgeteilten riesigen Schwankungen im Hirncalciumgehalt normaler Ratten nicht bestätigen.

Betrachtet man im Hinblick auf diese beiden in ihrem Ergebnis sich zwar deckenden, in ihren Zahlenangaben aber so abweichenden Arbeiten die Zahlen für den Calciumgehalt menschlicher Gehirne, so fallen auch hier die großen Unterschiede auf.

In einer neuen tabellarischen Zusammenstellung des Calciumgehaltes verschiedener Organe und Gewebe gibt K. Klinke *) für das Gehirn folgende zwei Werte an: 8 bis 222 mg %. Diese Zahlen sollen für die frische Substanz gelten.

Leider konnte ich bei Klinke nicht feststellen, woher diese Angaben stammen.

*) Der Mineralstoffwechsel, von K. Klinke, in „Biologische Daten für den Kinderarzt" (Bd. 3, 1939).

Schon Beumer hat darauf hingewiesen, daß es schwer vorstellbar sei, daß gerade der Calcium-Spiegel des Zentralnervensystems diese Schwankungen aufweisen sollte, während in anderen Organen und Geweben der Calciumgehalt mit relativ großer Konstanz festgehalten würde.

Besonders, wenn man bedenkt, zu welchen Folgen ein geringes Absinken des Serumcalciumspiegels führt, wenn man sich weiter daran erinnert, daß Applikation von isotonischem Calciumchlorid auf die Hirnrinde zu Erregbarkeitsherabsetzung, Entzug von Ca-Ionen durch Oxalate aber zur Steigerung der Erregbarkeit bis zu epileptischen Anfällen führen kann (Sabbatini, Regoli), so muß einem das Schwanken des Hirnkalkgehaltes doppelt verwunderlich erscheinen.

Die in den Handbüchern der normalen und pathologischen Physiologie angeführten Werte für den Calciumgehalt des menschlichen Gehirnes sind meist nach A. Weil angegeben.

Er untersuchte verschiedene Teile des Gehirnes auf ihren Aschegehalt und deren Zusammensetzung. Für das Calcium gibt er folgende Werte an:

1000 g frische Hirnsubstanz enthalten:

Hirngrau	Kleinhirn	Weiß	Rückenmark
0,104	0,103	0,142	0,179

1000 g wasserfreie Substanz enthalten:

Hirngrau	Kleinhirn	Weiß	Rückenmark
0,62	0,56	0,48	0,70

Ca-Gehalt der Asche in Prozent:

Hirngrau	Kleinhirn	Weiß	Rückenmark
1,0	1,0	1,1	1,3

Weil folgert aus diesen Ergebnissen, daß das Calcium in grauer und weißer Hirnsubstanz zwar in verschiedener Konzentration, jedoch in gleicher Menge vorhanden sei. Leider fehlen bei Weil Angaben über den Calciumgehalt des Säuglingsgehirnes, bei dem ja der Unterschied im Wassergehalt der weißen und grauen Substanz noch viel geringer ist als beim Erwachsenen; bei der Geburt sollen Unterschiede

so gut wie garnicht vorhanden sein. W. und M. L. Koch geben für das Gesamthirn eines 6 Wochen alten Säuglings den Wassergehalt mit 88,78 % an. Das Corpus callosum eines ausgetragenen Fetus enthält nach ihnen z. B. 89,92 % Wasser; im späteren Leben enthält dieser Gehirnteil nur noch 69 %. Nach A. Weils Theorie müßten also im Säuglingsgehirn die Calciummengen auch in der frischen weißen und grauen Substanz gleich sein.

Untersuchungen über den Calciumgehalt des Säuglingsgehirnes liegen in der älteren Literatur mehrfach vor.

Quest bestimmte Calciumwerte des Zentralnervensystems im Zusammenhang mit der Tetanie. Eine seiner ersten Feststellungen war die, daß der Hirnkalk mit zunehmendem Alter der Säuglinge abnahm. Quest führte diese Tatsache darauf zurück, daß das Gehirn des jüngeren Säuglings zellkernreicher sei als das des älteren Kindes, soll doch das Hirngrau beim Neugeborenen gegenüber der weißen Substanz überwiegen. In diesem Zusammenhang zitiert Quest Toyonaga, dessen Untersuchungen des Pferde- und Kälbergehirnes in der zellreichen Hirnrinde mehr Calcium ergaben als in der Marksubstanz.

Quests Ergebnisse wurden von Silvestri und Cohn bestätigt. Auch Cohn fand, daß der Hirnkalk im Laufe der Entwicklung abnahm.

Es mag nicht uninteressant sein, die Quest'schen Zahlen für den Calciumgehalt nicht tetanischer Säuglinge aufzuführen.

Alter des Kindes	Gehirngewicht	Ca in Prozent
Fetus Mens 7	63,9	0,168
Neugeborenes 1 Tag alt	399,6	0,107
W. H. 4 Monate	606	0,072
R. H. 1 Jahr 4 Monate	1119	0,074
K. L. 8 Jahre	1204	0,0506

Es ergibt sich aus der Tabelle, daß der Calciumgehalt des Gehirnes eines 7 Monate alten Fetus mehr als doppelt so hoch ist als der des Gehirnes eines 4 Monate alten Säuglings. Leider geht aus der Quest'schen Arbeit nicht mit Sicherheit hervor, ob sich die Zahlen auf die frische Substanz beziehen. Wenn dies der Fall ist, so schwanken seine Werte zwischen 50,6 und 168 mg % für die frische Hirnsubstanz.

In einer anderen Arbeit über die spasmophile Diathese berichtet Quest unter anderem über Hirncalciumuntersuchungen bei einem normalen und einem parathyreoidektomierten Hund.

Ich führe diese Arbeit deswegen an, weil Quest hier verschiedene Gehirnteile analysiert hat. Er fand dabei Unterschiede in den verschiedenen Teilen wie aus nachfolgender Tabelle zu ersehen ist:

Ca-Gehalt auf 100 g Hirnsubstanz berechnet:

Cerebrum	Cerebellum	Medulla
0,0841 0,0750 0,0792	0,0560	0,0410

Während also die Medulla 41 mg % enthält, findet er für das Großhirn 78,1 mg %, somit fast die doppelte Menge.

Eine andere interessante Arbeit über den Aschegehalt von Gehirnen Spasmophiler stammt von Aschenheim. Leider lassen sich die von ihm angegebenen Zahlen für das Calcium schwer mit anderen der Literatur vergleichen, weil sie für die fettfreie Hirnsubstanz gelten.

An dieser Stelle möchte ich noch eine Arbeit erwähnen, in der ohne diesbezüglichen Vorwurf Hirncalciumwerte aufgeführt sind. Diese von W. Stoeltzner stammende Arbeit betitelt sich: „Die Stellung des Kalkes in der Pathologie der Rachitis". Stoeltzner untersuchte verschiedene Organe auf ihren Kalkgehalt. Ohne auf die Erkenntnisse der Untersuchungen näher einzugehen, scheint es mir doch verlohnend die von ihm bestimmten Ca-Werte für das Gehirn einmal genauer zu betrachten. Macht man sich die Mühe, die von ihm als Calciumoxyd gravimetrisch bestimmten Mengen in mg % für Ca umzurechnen, so erhält man folgende Zahlen:

Ca-Gehalt in mg % für die feuchte Substanz:

Alter des Kindes	Großhirn	Kleinhirn
R. H. 9 Wochen	7,345	8,48
A. F. 1 Jahr 10 Monate	5,2	7,6
E. Sch. 2½ Jahre	4,8	—

Auch in diesen für die frische Hirnsubstanz geltenden Werten kommt eine Abnahme des Hirncalciums mit zunehmendem Alter der Kinder zum Ausdruck.

Die Literatur über den Calciumgehalt des Gehirnes ist hiermit keineswegs erschöpft. In den verschiedensten Fragestellungen ist er berührt oder zum Gegenstand von Untersuchungen gemacht worden. Doch sind die meisten Arbeiten veraltet und ihre Zahlen nicht mehr verwertbar, worauf bereits Weil hingewiesen hat. Was aber vor allem erstaunlich anmutet, ist die Tatsache, daß die absoluten Calciumwerte der einzelnen Autoren so sehr schwanken. Wie schon eingangs erwähnt, will es nicht einleuchten, daß zwei derart verschiedene Größen wie 8 und 222 mg % als Calciumwerte des Gehirnes gelten soll. Aus diesem Grunde wurde diese Arbeit in Angriff genommen. Untersucht wurden drei verschiedene Teile von 5 Gehirnen und zwar Großhirn-Hemisphäre, Kleinhirn-Hemisphäre und Pons mit Medulla. Die Gehirne stammten von:

1. einer Frühgeburt, 7. bis 8. Monat
2. einem Säugling, 1 Monat alt
3. einem Säugling, 4 Monate alt
4. einem Säugling, 12 Monate alt
5. einem Kind, 10 Jahre alt.

Klinische Diagnose von:

1. Lebensschwäche
2. Intoxication
3. Pneumonie
4. Bronchopneumonie
5. Diphtherie.

Arbeitsgang:

Die zur Analyse verwandten Hirnteile wurden mit Instrumenten aus dem Hirn herausgeschnitten, die vorher mit destilliertem Wasser gereinigt waren. Es wurde darauf geachtet, daß das Gehirn während der Sektion nicht mit dem kalkhaltigen Leitungswasser in Berührung kam. Die einzelnen Stücke wurden von den Hirnhäuten und größeren Gefäßen befreit. Eine vollkommene Blutleere konnte natürlich nicht erreicht werden, wäre doch dazu eine Durchspülung der Hirngefäße notwendig gewesen. Die Stücke wurden auf einem aschefreien Filter, dessen Gewicht bestimmt war, gewogen, im Trockenschrank weitgehendst, teilweise bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und alsdann in einem Platintiegel langsam verascht. Die im Tiegel verbleibende Asche wurde mit verdünnter Salzsäure gelöst und in ein Zentrifugenglas eingebracht. Mit bidestilliertem Wasser wurde der Tiegel mehr-

fach im Zentrifugenglas ausgewaschen. Der Inhalt des Zentrifugenglases wurde mit 25 %igem Ammoniak neutralisiert, dann mit Essigsäure schwach angesäuert. Als Indikator diente Methylorange. Jetzt wurde 1 ccm einer gesättigten Ammoniumoxylatlösung hinzugegeben. Hierauf blieb das Gemisch mindestens 18—24 Stunden stehen. (Nach einigen Autoren soll erst nach dieser Zeit eine quantitative Ausfällung des Ca als Calciumoxalat stattgefunden haben. P. Schimmelpfeng). Nach viermaligem Zentrifugieren und dreimaligem Waschen mit 0,5 %igem Ammoniak wurde nach Zusatz von 1 ccm 1 n H_2SO_4 die auf dem Wasserbad bei ungefähr 80° erwärmte, freigewordene Oxalsäure mit 1/200 n Kaliumpermanganatlösung titriert.

Die gewonnenen Ergebnisse sind aus der nachfolgenden Tabelle zu ersehen.

Die Werte sind auf 100 g frische Hirnsubstanz berechnet. Der Wassergehalt wurde im Durchschnitt zu 87,99 % bestimmt.

Ca-Gehalt in mg für 100 g frische Substanz (Einwaage in g):

Alter des Kindes	Großhirn			Kleinhirn			Pons et Medulla		
	Einwaage	Ca-Gehalt	Mittelwert	Einwaage	Ca-Gehalt	Mittelwert	Einwaage	Ca-Gehalt	Mittelwert
J. B.	2,862	5,996	6,0515	1,702	6,404	6,5845	1,265	6,640	6,5315
Frühgeburt, Mons 7—8	3,324	6,107		1,552	6,765		1,510	6,423	
J. F.	3,769	6,315	5,766	2,271	4,976	4,6745	2,375	5,137	5,113
1 Monat alt	3,590	5,217		2,081	4,373		1,906	5,089	
W. R. *)	2,513	7,561	8,975	2,447	5,218	5,2245	2,733	4,903	5.184
4 Monate alt	2,435	10,390		1,765	5,231		2,360	5,465	
E. L.				2,594	2,930	2,981			
12 Monate alt	3,620	4,082	4,085	2,309	3,032		—	—	—
W. M.	2,442	2,985	3,1235	1,563	3,071	3,2135			
10 Jahre alt	3,004	3,262		1,609	3,356		2,4276	2,142	2,142

*) Das Analysenergebnis für das Großhirn von W. R. ist bei den weiteren Berechnungen nicht berücksichtigt.

Auf den ersten Blick fällt ein Analysenergebnis schroff heraus. Es ist dies der Wert für das Großhirn des 4 Monate alten Säuglings. Daß das Ergebnis unbrauchbar ist, zeigt der Unterschied in den Doppelanalysen. Allerdings liegen beide Werte auffallend hoch. Wie dieser mit größter Wahrscheinlichkeit falsche Wert zustande kommt, bleibt mir unerfindlich; er scheint aber auf eine von außen kommende Fehlerquelle zurückzuführen sein. Betrachtet man die Mittelwerte aus allen Analysen für die einzelnen Altersstufen, so liegt der Wert für das Fetengehirn am höchsten, für das Gehirn des 10jährigen Kindes am tiefsten. Setzt man die Mittelwerte aus sämtlichen Calciumanalysen des Fetengehirnes gleich 100 und bezieht darauf die Mittelwerte der anderen Analysen, so ergibt sich folgendes Bild:

Fetengehirn Mens 7	J. F. 1 Monat	W. R. 4 Monate	12 Monate	W. M. 10 Jahre
100	81,46	81,16	52,42	44,23

Der Hirnkalkgehalt des einjährigen Kindes beträgt also fast nur noch die Hälfte des Fetengehirnes. Noch größer ist der Calciumschwund beim 10jährigen Kind. Es zeigt sich also, daß eine Abnahme des Hirnkalks mit zunehmendem Alter stattfindet. Dieser Befund stimmt mit dem älterer Autoren (Quest, Cohn) überein. Die Befunde unterscheiden sich von dem Quest'schen nur insoweit, als der Calciumschwund beim 4 Monate alten Säugling erst 19 % beträgt, während Quest für dieses Alter schon einen Schwund von über 50 % im Vergleich zu dem Kalkgehalt des Fetengehirnes gesehen haben wollte. Wie steht es nun mit der Verteilung des Calcium in den verschiedenen Gehirnabschnitten? Zwischen Kleinhirn und Großhirn läßt sich aus meinen Analysenergebnissen sicherlich kein Unterschied konstruieren. Ein solcher ist auch von Weil nicht festgestellt worden. Wie die relativ hohen Werte für Kleinhirn und Rückenmark des Fetengehirnes zu deuten sind, ist schwer zu sagen. Vielleicht hängen sie mit einer stärkeren Blutdurchtränkung dieser Teile zusammen. Wie weit der Blutgehalt der kleinsten Hirngefäße überhaupt die Ergebnisse beeinflußt, muß offen bleiben. Auffallend tief liegt allerdings der Wert für Pons und Medulla beim 10-jährigen. Leider ist der dazugehörige Doppelwert verworfen. Während Quest beim Hund, neuerdings Farago bei Ratten geringere Calciumwerte im Rückenmark als in den anderen Hirnpartien angegeben haben, fand Weil im Rückenmark höhere Werte. Ein Wert spricht bei meinen Untersuchungen für einen geringeren Calciumgehalt dieses Gehirnteiles. Doch besagt dies nichts. Leider ist das Rückenmark von mir nie getrennt, sondern immer in Verbindung mit einem Stück Pons untersucht worden.

Zusammenfassung.

Es wurden verschiedene Partien der Gehirne von 4 Säuglingen und einem älteren Kinde auf ihren Calciumgehalt untersucht. In Übereinstimmung mit älteren Autoren, deren Zahlenangaben jedoch als falsch bezeichnet werden müssen und daher nur relativ verwertbar sind, wurde eine Abnahme des Hirnkalkes mit zunehmendem Alter der Kinder festgestellt. Größenordnungsmäßig liegen die Werte für 100 g Feuchthirn zwischen 2,14 u. 6,5 mg Calcium. Ein Unterschied im Calciumgehalt verschiedener Gehirnteile ergab sich nicht mit Sicherheit.

Literaturverzeichnis.

Heß, A.F., Groß, Weinstock: Americ. J. of biol. Chem. 98, 625 (1932).
Beumer: Monatsschrift für Kinderheilkunde 56, 1936.
Klinke, K.: Mineralstoffwechsel. 1931.
Quest: Jahrbuch der Kinderheilkunde 61, 114 (1905).
Weil, A.: Hoppe-Seylers Z. 89, 349 (1914).
Aschenheim: Monatsschrift für Kinderheilkunde 9, 355 (1906).
Sabbatini: Riv. sperim. di freniatria. 1901.
Cohn, M.: Deutsche medizinische Wochenschrift 1907.
Weigert: Monatsschrift für Kinderheilkunde 1906.
Stoeltzner: Jahrbuch für Kinderheilkunde 50 (1899).
Farago: Biochem. Z. 287/288 (1936).
Quest: Monatsschrift für Kinderheilkunde 9 (1906).
Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie 9 (1922).

Lebenslauf.

Am 8. August 1915 wurde ich, Gerhard Ernst Adalbert Frey, als Sohn des Apothekenbesitzers und Nahrungsmittelchemikers Dr. phil. Robert Frey und seiner Ehefrau Paula, geb. Heeschen in Thale a. Harz geboren. Meine Schulzeit verbrachte ich in Hamburg-Harburg. Hier besuchte ich die Oberrealschule, die ich Ostern 1935 mit dem Reifezeugnis verließ. Vom 1. 4. bis 30. 9. 1935 leistete ich mein Arbeitsdiensthalbjahr ab. Anschließend bezog ich die Universität Göttingen. Hier bestand ich mein Vorphysikum. Nach weiterem Studium in Freiburg i. Br. — wo ich im Frühjahr 1938 meine zweite ärztliche Vorprüfung ablegte —, und Kiel, diente ich vom 25. Juli 1938 bis 10. Oktober 1938 kurzfristig im II. Flak-Regiment 6. Mein Studium setzte ich an den Universitäten München und Göttingen fort. Am 26. August 1939 wurde ich in Göttingen eingezogen. Nach vierwöchigem Aufenthalt bei der Truppe wurde ich zwecks Fortsetzung des Studiums nach Leipzig abkommandiert. Mit Abschluß des ersten Kriegssemesters wurde ich nach Göttingen versetzt; hier beschloß ich am 24. Mai 1940 mein Studium mit dem Staatsexamen.